Städtisches Krankenhaus Spandau. Aeußere Abteilung.
Dr. Gontermann.

Lane Medical Library

Die historische Entwicklung der Dosierung von Diphtherie-Seren.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde an der

Friedrich Wilhelms-Universität zu Berlin

Von

Ilse Kassel

aus Hermsdorf bei Berlin.

Tag der Promotion: 24. 2. 1930.

220

Meinen lieben Eltern!

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. Friedrich.
Referent: Prof. Dr. Friedemann.
Korreferent: Geh. Rat Dr. His.

Im Jahre 1890 erschien die erste Veröffentlichung Behrings über Diphtherie- und Tetanusantitoxin. Der erste Versuch mit Di.-Antitoxin am Menschen erfolgte in der von Bergmann'schen Klinik in Berlin und anschließend an der Heubner'schen Klinik zu Weihnachten des Jahres 1891. Detaillierte Angaben über die Eigenschaften des Di-Serums enthielt die Arbeit von Behring und Wernicke und dann später ein Vortrag von Wernicke. In der erstgenannten Arbeit, die sich ausschließlich mit dem Tierexperiment beschäftigt, wurde hinsichtlich Dosierung des Serums ein Unterschied bezüglich des Umstandes gemacht, ob es sich um Erreichung von Heileffikten oder um eine Immunisierung handelt. Diesbezüglich wurde folgendes festgestellt: „Zur Erreichung von Heileffekten braucht man größere Mengen von Serum als für die Immunisierung und zwar sind die zur erfolgreichen Behandlung von vorher diphtherieinfizierten Meerschweinchen erforderlichen Serummengen umso größer, je später nach der Infektion die Behandlung eingeleitet wird. Bei solchen Infektionen, an denen Meerschweinchen nach 3—4 Tagen zu Grunde gehen, wurde sofort nach der Infektion das $1^1/_2$—2fache derjenigen Dosis zur glatten Heilung gebraucht, die zur einfachen Immunisierung ausgereicht hatte, wenn das Serum vor der Infektion eingespritzt wurde; acht Stunden nach der Infektion mußte das dreifache genommen werden; wurde die Behandlung erst nach 24—36 Stunden begonnen, so mußte man bis zum achtfachen steigern.

Die hier berührten Verhältnisse sind es hauptsächlich, welche in Wernickes Vortrag in der Berliner Physiologischen Gesellschaft vom 3. II. 1893 noch präziser auseinandergesetzt und an der Wirkung eines von Hunden gewonnenen Diphtherieheilserums auf Meerschweinchen demonstriert wurden. In diesem Vortrag drückt sich Wernicke hierüber folgendermaßen aus: „Je immuner die Hunde gegen Diphtherieinfektion wurden, desto stärker immunisierende und heilende Eigenschaften entfaltete ihr Blutserum. Bei sos tarken Diphtherieinfektionen, daß Kontrolltiere in 36—48 Stunden sterben, wurden Meerschweinchen durch Seruminjektionen von 1 : 5000 bis 1 : 10 000 (auf das Körpergewicht der Tiere berechnet)

noch gerettet, wenn man ihnen das Heilserum $^1/_4$ Stunde nach der Infektion einspritzte. Bei 8 Stunden nach der Infektion in Behandlung genommenen Tieren hatten Serummengen von 1 : 500 noch heilenden Einfluß; aber auch Meerschweinchen, die erst 24 Stunden nach der Infektion, während sie schon sehr schwere und allgemeine Krankheitserscheinungen zeigten, mit Serum behandelt wurden, konnten durch Inejktionen größerer Dosen, wie 1 : 100, 1 : 200, 1 : 300, ja 1 : 500 sicher gerettet werden."

Im Jahre 1893 stellte Behring fest, daß die größte Wirkung, welche mit den bis dahin untersuchten Serumsorten erzielt worden sei, die Heilwirkung des Serums von einigen Meerschweinchen mit 1 : 1000 bei sofort nach der Infektion eintretender Behandlung und 1 : 400 nach dem Auftreten deutlicher und allgemeiner Erkrankung sei.

Im Hinblick auf die Tatsache, daß einerseits der Mensch nicht im gleichen Grade wie das Meerschweinchen diphtherieempfänglich ist, daß aber andererseits die Infektion in der Regel nicht so stark st, wie sie im Tierexperiment erzielt wird, kann angenommen werden, daß die Heilung des Menschen leichter gelingen wird als die der Versuchstiere. Nichtsdestoweniger kommt man aber doch noch zu erheblichen Zahlen für die Serummenge, die voraussichtlich zur Heilung eines schwer diphtheriekranken Kindes notwendig ist.

Bei Zugrundelegung der Zahl 1 : 400 würden für ein Kind mit einem Körpergewicht von 20 kg noch 50 ccm Heilserum gleich am Anfang erforderlich sein und zur Weiterbehandlung dann wahrschein noch ebensoviel.

Von November 1892 bis Anfang Juni 1893 wurde eine Reihe von Untersuchungen mit Behring'sch Heilserum in der Leipziger Kinderklinik gemacht, über die Heubner berichtet.

Das Jahr 1893 brachte ausgedehntere Versuche am Menschen, deren Resultate in einem gemeinsamen Artikel von Behring, Boer und Kossel niedergelegt, erscheinen. Behring arbeitete mit einem sogenannten Normal-Diphtherieheilserum, d. h. durch Injektion dieses Serums in einem Verhältnis 1 : 5000 pro kg Körpergewicht wird eine Infektion, die mit dem 10fachen der tödlichen Minimaldosis bei einem Meerschweinchen hervorgerufen wird, zwar nicht gänzlich verhütet, aber in eine leichtere Infektion umgewandelt. Behring spricht sich in dieser Publikation hinsichtlich des Wirkungswertes

seines Normalserums wie folgt aus: „Der tödliche Ausgang der Vergiftung eines Meerschweinhchens von mittlerem Körpergewicht (ca. 500 g) mit 0,8 ccm Diphtheriegift wird durch das Diphtherienormalserum verhütet, wenn $^1/_4$ Stunde vor der subkutanen Injektion der Giftlösung demselben Meerschweinchen an einer von der Giftinjektionsstelle entfernten Hautpartie das Serum in einer Menge von 1 : 100 (ca. 5 ccm) subkutan appliziert wird.“ Mit solchem Serum wurden 30 Fälle beim Menschen behandelt. Hiervon starben 6 (20% Mortalität); von weiteren 11 schweren, von Kossel behandelten Diphtheriefällen überstanden 9 die Erkrankung, darunter 3 tracheotomierte Kinder (d. s. 18% Mortalität). Das Serum wurde subkutan appliziert und zwar in einer Menge von 20 ccm.

Im Jahre 1894 beginnen sich schon festere Normen hinsichtlich der Menge des applizierenden Di-Serums herauskristallisieren. So muß nach den Erfahrungen von Ehrlich, Kossel und Wassermann, um einen Ueberschuß von Antitoxinen im Körper des kranken Kindes zu erzielen, die Anfangsdosis bei leichteren Fällen mindestens 200 IE, bei schweren Fällen und bei allen Tracheotomierten 400 IE betragen. Sie fordern sogar ‚daß die Behandlung mit Serum am selben oder nächsten Tage fortzusetzen ist, entsprechend dem Verlauf des Fiebers, dem Verhalten des Pulses und der lokalen lokalen Erscheinungen. Die Gesamtmenge könne je nach Schwere des Falles 500 bis 1000—1500 IE betragen. Tatsächlich konnten auch Ehrlich und Kossel feststellen, daß die Resultate in denjenigen Krankenanstalten die besten waren, in denen die größten Dosen zur Anwendung kamen. Kossel selbst behandelte 22 Fälle mit großen Dosen von Antitoxin, nur zwei derselben endeten letal.

Auch brachte das Jahr 1894 bereits eine gewisse Typisierung. Es wurde schon zu diesem Zeitpunkte erkannt, daß es von großer Wichtigkeit ist,d ie Menge der in einer gegebenen Menge Serum vorhandenen Antikörper zu messen, da es darauf ankommt, dem erkrankten Organismus die zur Neutralisierung des Giftes genau ausreichende Quantität zuzuführen. Die Messung geschieht jetzt mittels der sogenannten Mischmethode von Ehrlich, indem man wechselnde Serummengen mit einem Diphtheriegift von bestimmter Konzentration, der sogenannten N o r m a l g i f t l ö s u n g, von welcher 0,4 ccm ein Kilo Meerschweinchen in längstens 3 Tagen

tötet, in Reagensgläsern mischt und die Mischung Meerschweinchen injizierte. Außer dem Normalgiftserum hat man auch ein Normalserum hergestellt. Dieses Serum, welches gerade die 10fache Menge Toxin, somit in der Menge von 0,1 einen Kubikzentimeter Normalgift unschädlich zu machen imstande ist, wird als Normalserum (Normalantitoxinlösung) bezeichnet. Die in 1 ccm dieses Normalserums enthaltene Antitoxinmenge nennt Behring eine Immunisierungseinheit (IE), Die von der Höchster Fabrik in den Handel gebrachten Serumsorten sind 60—100 und bis 140faches Normalserum. Sie werden in Fläschhchen Nr. I, II und III abgegeben, deren jedes ca. 10 g Flüssigkeit enthält. Es sind demnach in Nr. I 10mal 60, d. s. 600, in Nr. II 1000, in Nr. III 1400 IE vorhanden.

Heubner weist darauf hin, daß nach Behring für die gewöhnlichen Diphtheriefälle eine Dosis von 600 Einheiten („einfache Heildosis"), jedoch unverkürzt und auf einmal eingespritzt, genügt. Für schwere Fälle kommt das Fläschchen Nr. III, ebenfalls unverkürzt und auf einmal eingespritzt, in Verwendung. Wo in schweren Fällen Nr. III nicht geliefert werden kann, muß man nach Heubner zwei Dosen Nr. I im Verlaufe eines Tages und am nächsten Tag dieselbe Dosis noch ein- oder zweimal einspritzen (Fläschchen Nr. II konnte aus technischen Gründen nicht jederzeit geliefert werden). Je weiter die Erkrankung, bezw. die Intoxikation fortgeschritten ist, desto rascher muß mit der Serummenge zur Unschädlichmachung des Giftes gestiegen werden; hierbei sinkt aber die Wahrscheinlichkeit des Heilerfolges noch rascher, da in diesen Fällen die zur Degeneration führenden Veränderungen der Nerven bereits gesetzt sind, die natürlich durch die Beseitigung des Giftes aus dem Körper nicht mehr gutgemacht werden können. Aus diesem Grunde ist auch von der Behandlung der postdiphtherischen Lähmungen mit Antitoxin kaum ein Erfolg zu erwarten. Als geringste Dosis gegenüber der ausgebrochenen Erkrankung ist nach Escherich die volle Dosis Nr. I zu verwenden. Dauert die Erkrankung schon einige Tag, ist die Lokalaffektion ausgedehnter oder sind überhaupt schwere Krankheitserscheinungen vorhanden, so greife man zu Nr. II, bei schweren, weit vorgeschrittenen Fällen, sowie bei Erwachsenen ist Nr. III zu verwenden. Man mache die Injektion, insbesondere wenn Anzeichen von Gefahr vorhanden, sobald als möglich und verschiebe eventuell die genaue Diagnosestellung auf später. Jede Stunde, die man versäumt, verschlimmert

die Prognose. Zumeist genügt eine einmalige Injektion. Wo die drohenden Erscheinungen fortbestehen, insbesondere die Membranbildung fortschreitet, lasse man an den folgenden Tagen eine zweite, eventuell auch eine dritte Einspritzung folgen.

Nach Baginsky ist die Dosierung, wenngleich das Mittel nach Antitoxineinheiten berechnet zur Anwendung kommt, in jedem Falle empirisch; sie richtet sich nach dem Alter der Kinder, den Tag der schon bestehenden Erkrankung und Schwere des Krankheitsfalles. Da man gut tut, die Injektion von vornherein zu bemessen, daß die Dosis voll und ganz ausreichend ist, ohne daß man hierbei den Kranken mit dem Mittel überschüttet, ihm mehr gibt als nötig, so ist es zweckmäßig, unter Berücksichtigung der erwähnten Momente von vornherein die Dosis abzuschätzen. Freilich wird es selbst bei großer Erfahrung nicht zu vermeiden sein, daß man in dem Einzelfalle nachträglich noch mehr von dem Mittel anzuwenden hat. Junge Kinder im Alter von 0—2 Jahren, welche nach Maßgabe der anamnetischen Daten früh, also am 1.—2. Tage in die Behandlung kommen, erhielten von Baginsky, sofern die Beläge im Pharynx nicht gar zu verbreitend sind, auch nicht nekrotischer Zerfall mit Foetor oder Larynxstenose besteht, in der Regel 10 ccm, d. i. 1 Dos. I. Behring. Ist bei jungen Kindern der Prozeß weit verbreitet, Nekrose im Pharynx vorhanden oder sind erste laryngostenotische Symptome vorhanden, so gibt man wohl auch jungen Kindern sogleich 1 Dosis von Behring II. d. s. 1000 A. E. Bei den älteren Altersstufen genügt, sofern die Erkrankung nicht in die Gruppe der schweren Fälle hingehört oder die Kinder nach dem 3. Tage in Behandlung gekommen sind, eine Dosis II. Behring, eine Dosis II. Behring, d. s. 1000. Bei Fällen, welche eine längere Dauer der Erkrankung voraussetzen lassen und welche dementsprechend schwere Erscheinungen mit progredientem Charakter, Drüsenschwellung, Heiserkeit oder Larynxstenose zeigen, wird sofort die Doppeldosis II. Behring, d. s. 2000 A. E. zur Injektion gebracht. Bei diesen Fällen kann es aber vorkommen, daß die Dosis auch noch nicht voll hinreicht, daß die Krankheitserscheinungen hartnäckig verharren; hier ist das Nachspritzen von 1000—2000 A. E. an den folgenden Tagen von Vorteil. Bei älteren Kindern würde man gut tun, insbesondere wenn die Krankheitserscheinungen sehr schwer sind, von vornherein 3000 A. E. zur Anwendung zu bringen. Nur wolle man man sich hier nicht überstürzen, sondern mit Ruhe vielleicht erst

am 2. Tagen ach der ersten Injektion nach Maßgabe des Ernstes der Erscheinungen die zweite Injektion vornehmen. Selbst eine dritte Injektion von 600—1000 Einheiten kann notwendig werden. Vorteilhaft ist es allerdings, von Haus aus eine genügende Menge des Serums zur Anwendung zu bringen. Man erkennt indes sehr bald, daß diese gesteigerten Gaben bei schwersten, in der Regel komplizierten Erkrankungsfällen nicht mehr viel ausrichten und auf den Krankheitsprozeß eine wirksame Beeinflussung nicht mehr ausüben.

Aus der Freiburger Klinik berichtet Fuerth, daß im allgemeinen mittlere Serummengen angewendet wurden. Es standen ihm anfangs nur Nr. II und I. zur Verfügung und er nahm keinen Anstand, in schweren Fällen eine Dosis II plus I. zusammen einzuspritzen und im Laufe der nächsten 24 Stunden die Injektion zu wiederholen. Durchschnittlich kamen auf jeden Fall 1183 A. E. Schroeder benutzte in den meisten Fällen 1000 A. E.; in zwei schweren Fällen applizierte er im Ganzen 1500 A. E., beidemal ohne Erfolg. Heim berichtet über den Erfolg der Serumtherapie an 27 Kindern; in 13 Fällen wurde nur eine Injektion mit Serum Nr. II gemacht, die bald eine eintretende Besserung machte weitere Injektionen überflüssig. In den anderen Fällen wurde Serum Nr. II. mit Nr. I., einmal Serum III. mit Nr. II. kombiniert. Nach Monti scheint das frühzeitige Auftreten von Lähmungen durch die Zahl und Dosis der angewendeten A. E. beeinflußt zu werden. Unter 25 Fällen beobachtete er in 12 Fällen Lähmungen, darunter in 4 Fällen mit 2 Injektionen mit Serum Behring Nr. II. und Nr. III.; in einem Falle stellten sich schon am 6. Tage nach der ersten Injektion Akkomodations-, Gaumenlähmung und Parese der unteren Extremitäten ein. In diesem Falle wurden 3 Injektionen mit Serum Behring Nr. II. und III. gemacht. Hingegen sind in 13 Fällen keine Lähmungen aufgetreten; hiervon wurden in 7 Fällen nur 1 Injektion, in 6 Fällen 2 Injektionen und zwar Serum Nr. I vorgenommen. Im allgemeinen bewegte sich die Dosis des eingespritzten Serums zwischen 600—4200 I. E. (van Nes, Germonik). Knoepfelmacher verabreicht jedem Kinde sogleich beim Eintritt 1000 IE. Zur Wiederholung der Injektion sah er sich nur selten veranlaßt; er macht eine solche nur, wenn 24 Stunden nach der Aufnahme der Rachenbelag noch progressiv ist, seltener auch dann, wenn das Allgemeinbefinden der Kinder bedrohlich ist und dieses keiner Komplikation zugeschrieben werden kann.

Im Jahre 1896 berichtet Kuno aus dem Christi Kinderkrankenhaus in Frankfurt a. M. über zweijährige Diphtherieserumtherapie. Hinsichtlich der verwendeten Serummengen ist zu sagen, daß er anfangs nur zögernd stärkere Dosen anwendete; da er sich aber von der absoluten Unschädlichkeit des neuen Mittels überzeugt hatte, gab er dann jedem etwas schwereren Fall sofort Heilserum Nr. I. Aehnlich berichtet auch Adolph. Kobler wendet im allgemeinen Serum Nr. I, bei schweren Fällen Nr. II, resp. Nr. III an. Die Engländer zogen schon zu diesem Zeitpunkte (Martin) große Dosen vor: Einzeldosis 4000 E in 5 ccm; einzelne Kinder erhielten zusammen bis 16 000 E, während die Amerikaner (Holt, Northrup, O'Dwyer, Adams) größere Dosen nur bei Kindern mit Kehlkopferscheinungen vorschlagen: 1500—2000 IE und, falls keine Besserung eintritt, eine zweite Injektion gleicher Art nach 24 Stunden, ev. noch eine dritte.

An der Straßburger Kinderklinik wurden bis Mitte 1896 fast alle Fälle, auch die leichten, mit 1500 IE. behandelt. Mit Rücksicht aber auf den Kostenpunkt, sowie darauf, daß, wenigstens bei den leichten Rachendiphtherien, die Wirkung von Nr. III nicht evidenter hervortrat als die von I. und II. wurden im Jahre 1897 bei leichten Fällen nur Injektionen von Serum Nr. I verabfolgt. Bei schweren Fällen wurden hauptsächlich 1500, in einigen Fällen 2500 I. E. injiziert. Aber auch durch große Dosen scheint nach Belin das Auftreten postdiphtherischer Lähmungen nicht verhindert werden zu können. Interessant ist eine von Strohe im Allgemeinen Aerztlichen Verein zu Köln gemachte Mitteilung aus dem Augusta-Hospital, wonach jeder Di-Kranke ohne Ausnahme und ohne Rücksicht ob es sich um einen Erwachsenen oder um ein Kind handelte, sofort nach Aufnahme 1500 IE erhält. Meist wurde nur diese einmalige Dosis einverleibt und es wurde von öfteren verzettelten Dosen geringerer Wertigkeit gänzlich Abstand genommen. Boetticher plaidiert dafür, daß selbst im allerersten Stadium der Erkrankung nicht zu kleine Dosen, mindestens 1000, besser aber 1500 IE injiziert werden. Ein ähnliches Verhalten beobachtete auch Soltmann im Neuen Kinderkrankenhaus zu Leipzig. Auch Siegert verlangt es, daß in jedem Fall von Diphtherie zum Serum gegriffen werde und zwar zur einmaligen oder wiederholten Dosis von wenigstens 1000, besser 1500 IE.

Im Jahre 1903 kann Baginsky bereits scharf umrissene Normen für den Gebrauch des Di-Serums aufstellen. Nach ihm ist die

Quantität der in dem einzelnen Falle anzuwendenden Antitoxineinheiten von 3 Monaten abhängig: 1) von der Zeitdauer der Krankheit, 2) vond er Schwere der Erkrankung, 3) von dem Alter resp. Körpergröße der erkrankten Kinder. Man wird also die größten Gaben anzuwenden haben, wenn etwa ein älteres Kind, schon gut entwickelt, von ca. 13 Jahren, bereits seit länger als 2—3 Tagen und zwar schwer, etwa an einer diphtheritischen Allgemeininfektion mit laryngostenotischen Erscheinungen erkrankt ist. Ein solcher Fall würde die Anwendung von 3000 AE beanspruchen. Dagegen würde man bei einem jungen Kinde beispielsweise von 2 Jahren, am ersten oder zweiten Tag der Krankheit bei nicht starker Allgemeinbeteiligung des Organismus nicht über 1000 AE anzuwenden haben. Im allgemeinen wende man die dem Falle zukommende Quantität mit einem Mal an und verzettle nicht die Wirkung durch Teilung der Gabe. Entscheidend für die Notwendigkeit, mehr, als man ursprünglich abgeschätzt hat, anzuwenden, ist die Beobachtung, daß am zweiten Tage nach der Serumanwendung noch Fieber besteht, vorausgesetzt freilich, daß dasselbe nicht auch noch andere Ursachen als den diphtheritischen Affekt hat. Auch das Andauern von laryngostenotischen Symptomen oder die besonders langsame Abschmelzung der Pseudomembränen, die zumeist innerhalb der ersten 3—4 Tage erfolgt, kann den Anlaß dazu geben, der ersten Vollgabe noch eine nachträgliche von 1000 bis 1500 AE folgen zu lassen. Im ganzen ist Baginsky auch in den schwersten Fällen nicht über 4000 AE gegangen. Die Injektion von 10 AE (Serum Nr. III) empfiehlt Geißler namentlich in der Landpraxis, weil hier die Kinder nicht gleich am ersten Tag der Krankheit, sondern meist erst nach drei oder vier Tagen und dann häufig schon mit bedenklichen Erscheinungen in die Behandlung kommen.

Muir glaubt, daß bei besonders schweren Fällen von Diphtherie die intravenöse Einverleibung großer Dosen (20—24 Tausend Einheiten) der subkutanen Injektion überlegen ist, wie dann die Engländer überhaupt größeren Dosen das Wort reden. So verabfolgt Nash am 1. oder 2. Krankheitstage wenigsteng 2000 AR. Er verlangt, daß bei schweren Fällen oder wenn der Kranke erst später gesehen wird, man die doppelte oder dreifache Dose gebe. Für möglicht frühzeitige Injektion in genügend großer Dosis tritt Gindes ein. In Rußland empfielt Laschendo, bei frischen und leichten Formen bei noch nicht temperaturkräftigen Kindern nicht

weniger als 3—4000 E zu applizieren, welche Dosis zur schnellen Heilung genügt. Bei der membranösen Form soll man nach diesem Autor sofort 5000 E injizieren, unabhängig vom Alter des Kindes, in sehr schweren Fällen soll man die Dosis nach 10—12 Stunden wiederholen. In verschleppten Fällen, wo die Krankheit schon 5—7 Tage dauert, sind 6—8—10 000 E anzuwenden.

Interessant ist die Stellungnahme von R. Kraus und i. Schwoner hinsichtlich der Beziehungen des Antitoxingehaltes des Di-Serums zu dessen Heilwert. Nach diesen Autoren bestehen zwischen diesen beiden beiden Faktoren keine festen Beziehungen. Dem hochwertigen (300—600fachen) Di-Serum kommt in der Regel eine geringere Heilwirkung zu als dem 100—150fachen. Der Heilwert des Serums i. e. Avidität, scheint von der Zu- oder Abnahme der Antitoxinmenge während der Immunisierung abzuhängen. Die Avidität der antitoxischen Sera ist prinzipielle Eigenschaft des Antitoxins und bei der Wertbemessung zu berücksichtigen. Die Wertbemessung nach Ehrlich zeigt die Menge des Antitoxins, nicht aber den Heilwert eines Heilserums an. In diesem Belange äußern sich auch Steinhardt und Banzhaf. Während Cruveilhier auf Grund von Versuchen zu der Anschauung gekommen war, daß der kurative Wert eines Di-Heilserums nicht von seinem Gehalt an Antitoxineinheiten abhängig wäre, finden die beiden Verfasser, daß das Heilserum, abgesehen von seinem Gehalt an Antitoxin, keinerlei therapeutische Wirkung besitzt, und daß die übliche Methode der Wertbestimmung nach dem Antitoxingehalt durchaus richtig ist. Uffenheimer, der ein Versagen des Serums in jenen Fällen, wo noch andere Infektionen die Diphtherie begleiten, gesehen hat, stellt zu diesem Gegenstand folgende Reflexion an: Nach Ehrlich ist die Größe des Antitoxingehaltes im Serum völlig proportional dem kurativen Wert. Dem ist von Kraus und seiner Schule widersprochen worden. Kraus ist der Ansicht, daß zwischen Antitoxingehalt (in Immunisierungseinheiten ausgedrückt) und Heilwert keinesfalls die von Ehrlich angenommenen fixen Beziehungen bestehen. Gerade dem hochwertigen Serum kommt eine geringe kurative Wirkung zu. Nicht die absolu Antitoxinmenge ist die Hauptsache, sondern ihre Avidität, ihre Eigenschaft, in der Zeiteinheit die Toxine lockerer oder fester zu binden oder die Verbindung der Toxine mit dem Gewebe zu beeinflussen. Daher müßte die Aviditätsbestimmung zur Auswertung des Serums benützt werden.

Aus dem Jahre 1909 liegt ein Bericht von Schreiber vor, in dem er sich fürd ie Applikation großer Dosen auf intravenösem Wege ausspricht; er zieht es vor, von vornherein gleich sehr große Dosen zu injizieren, als die Dosen zu wiederholen. An der Aussprache beteiligten sich u. a. Eckert, Morgenroth und Heubner. Eckert wies darauf hin, daß in praxi besonders aus pekuniären Gründen maximale Dosen nicht anwendbar sind, doch könne man durch Reinjektionen noch gute Erfolge erzielen, wenn man große Dosen injiziert. Morgenroth bemerkt, daß man früher aus technischen Gründen nicht über 3—400 Einheiten hinausgehen konnte, doch ist dies jetzt durch die hochwertigen Sera leicht gemacht. Heubner schließlich meint, daß die seinerzeitige Anempfehlung von 600—1000 E bis jetzt gegolten hat; das Neue ist, daß man glaubt, durch große Dosen schon verankertes Gift den Organen wieder zu entreißen. Wie immer auch die Theorie sei — man könne die Erfolge nicht verkennen und stehe offenbar vor einer neuen Aera der Heilserumtherapie.

Tatsächlich mehrten sich die Stimmen, die hohe Dosen empfehlen. Nach Morgenroth ist man in England in den letzteren Jahren dazu übergegangen, in schweren Fällen 20 000, ja 30 000 IE zu injizieren und zwar intravenös. Der Aplikation solch großer Mengen auf subkutanem Wege steht das erhebliche Flüssigkeitsvolumen im Wege, abgesehen davon, daß die subkutane Injektion der Antikörper nicht nur einen Verlust von 2—3 Tagen, bis die volle Wirkung erreicht wird, sondern auch eine Verminderung des Wirkungsgrades, den die jetzt injizierte Dosis als solche ausüben kann, bedeutet. Gegen die grundsätzliche intravenöse Applikation spricht der Umstand, daß unserer Heilsera mit Phenol resp. Trikresol versetzt sind, daher ist Morgenroth für intramuskuläre Injektion von 3000—5000 IE; hierbei liegen die Resorptionsverhältnisse vielleicht günstiger: es wird innerhalb 4—8 Stunden 10mal mehr AE resorbiert, als bei der subkutanen Injektion.

In Deutschland konnte Berlin durch hohe Dosen (bis zu 16 000 AE) günstige Resultate erzielen, wobei er intravenöse und intramuskuläre Injektionen gegenüber der subkutanen der schnelleren Wirkung wegen vorzieht. Dabei hebt er ausdrücklich hervor, daß die großen Serummengen auch bei Karbolzusatz nach seiner Erfahrung unschädlich sind.

Nach Wickmann helfen die großen Dosen einem Teile, unter anderer Behandlung wahrscheinlich tödlicher Fälle über das akute

Stadium hinweg; auch gestaltete sich der weitere Verlauf günstiger als bei den mit kleineren Dosen behandelten Fällen. 18 überaus schwere Fälle hatten durchschnittlich je 19 000 IE erhalten. Von diesen 18 starben 4 und zwar im akuten Stadium, 2½—5 Tage nach der Aufnahme, der 4. Fall erst 6—7 Wochen später an Bronchopneumonie. Die Ueberlebenden hatten durchschnittlich zwischen 15—16 000 IE (Minimum 12 000, Maximum 35 000) erhalten. Die Einzeldosen wechselten von 2000 IE bis 15 000 IE. Meist wurden 5000—7500 IE als Einzeldosis gegeben. Von Nebenwirkungen war bei den Kranken Wickmanns sehr wenig zu sehen. In 3 Fällen zeigte sich eine spärliche, bald schwindende Urtikaria. In diesem Zusammenhang erwähnt er einen Fall von phlegmonöser Angina, die anfangs einer Diphtherie ähnlich sah. Patient bekam deshalb im Laufe von zwei Tagen nicht weniger als 26 000 IE, ohne daß danach irgendeine nachteilige Wirkung sich bemerkbar machte.

Unter anderen spricht sich auch Knauth gegen kleine Dosen aus. Die Stärkedosen, wie sie in der dem Behring'schen Serum beigelegten Gebrauchsanweisung angeführt erscheinen, hält er für zu niedrig bemessen. Er verabreicht einem Erwachsenen das erstemal 3000 IE, einem Knaben mindestens 2000 IE und einem Kinde mindestens 1500 IE. Die Verabreichung kleiner verzettelter Dosen hält er nicht für zweckmäßig. Tachau hat sogar das Dreifache der von Baginsky angegebenen Menge gewählt, er — allerdings bei intravenöser Anwendung — üble Erfahrungen hatte. Er verwendete ein Serum von Merck, von dem 2 ccm 1000 IE enthielten. An dieser Stelle sei in Paranthese bemerkt, daß Friedberger die Anaphylaxiegefahr bei intravenöser Reinjektion für größer als bei subkutaner Applikation hält. Friedberger hält es für ratsam, auch für Subkutaninjektionen kleinere Serummengen anzuwenden, denn die Gefahr wächst mit der Dosis.

Als eine für die Bemessung der Antitoxindosen sehr wichtige Arbeit muß jene von Fedinsky bezeichnet werden, der, gestützt auf klinische Erfahrungen, die Höhe der Serumdosen in ein Schema zu bringen versucht. Bei lokalisierter Rachendiphtherie in den ersten Anfängen hält er mit Heubner die Dosis von 1000 IE für genügend. Für ausgebreitete Rachendiphtherie und Di des Nasen-Rachenraumes stellt er folgende Normen auf: Wenn diphtheritische Belege die Grenzen der Mandeln überschreiten,

aber ohne Rachenphlegmone und Affektion des Nasen-Rachenraumes bleiben, und der Fall nicht zu spät in Behandlung kommt, so ist nicht weniger als 3000 IE einzuspritzen. Wenn der Fall nach dem 4. oder 5. Tage in Behandlung kommt, oder von Allgemeinerscheinungen begleitet wird, so müssen sofort nicht weniger als 5—6000 IE eingespritzt werden. In Fällen von Rachendi mit Oedem des Unterhautzellgewebes des Halses war die von Fedinsky daß alle Fälle mit geringem Oedem des Unterhautzellgewebes des Halses war die von Fedinsky angewendete Durchschnittsdosis 9000 IE. Es bekamen 15% derartiger Patienten 2—5000, 55% 5—10 000, 25% 10—15 000 IE. Für die Hinkunft empfiehlt Fedinsky, daß alle Fälle mit geringem Oedem des Unterhautzellgewebes des Halses auf einmal ca. 15—20 000 IE erhalten, unter der Bedingung, daß der Kranke unter ärztlicher Aufsicht bleibt und bei merkbarer Verbreiterung des Prozesses im Laufe von 12—24 Stunden die gleiche Dosis oder die Hälfte wieder bekommen kann. Alle schwereren Fälle (septische) müssen auf einmal 25—30—40 000 IE erhalten. Jeder Croupöse, der eine Intubation oder Tracheotomie erfordert, bekommt 5—6000 IE, wenn er nicht später als am 1.—2. Krankheitstage aufgenommen wird und keine Symptome eines progredienten deszendierenden Croups vorhanden sind. Wenn nach 24 Stunden keine Besserung auftritt, so muß die Dose wiederholt werden. Wenn der Kranke am 3.—4. Krankheitstage eintritt und bei geringstem Verdacht auf die Möglichkeit der Entwickelung einer croupösen Bronchitis, muß die Anfangsdosis größer sein (8—10 000 IE), beim Verdacht einer schon entwickelten croupösen Bronchitis 15—20 000 IE.

Weiter sprechen sich für hohe Dosen aus: Blühdorn, welcher allerdings bei Lähmung und Herzschwäche von großen Dosen wenig Wirkung sah, dann Dworetzky, nach welch letztgenanntem Autor bei mit Komplikationen einhergehenden Fällen 10—20 000 IE, in septischen Fällen sogar 25—40 000 IE zu injizieren sind. Krumbein und Temarki brachten sogar Dosen von 80 000 IE zur Anwendung, wobei sie von der Ansicht ausgingen, daß durch sehr große Dosen selbst verankerte Toxine von Körperzellen losgesprengt werden, wodurch auf diese Weise auch postdiphtherische Lähmungen günstig beeinflußt würden. Sie fordern, daß möglichst hochwertige Sera verwendet werden mögen, also Sera, die in einem ccm möglich viel Antitoxin enthalten. Vila-Ortitz behandelte 140 Fälle mit wiederholten Einspritzungen von 3000

bis 4500 E (Behring III) bis zu einem Maximum von 31 500 IE. Darunter ernste Fälle, kompliziert mit Kroup und Späteingebrachte. Mortalität 3,5%. Er hebt hervor, daß er keine schlimmen Erscheinungen von Anaphylaxie sah.

Einen sehr sonderbaren Fall publiziert Lafforgue, bei dem es im Verlaufe der Serumtherapie zu drei Reprisen von postdiphtherischer Lähmung kam. Die Serumtherapie wurde durch 3½ Monate fortgesetzt. Der Patient erhielt im Ganzen 1350 ccm Serum. Das Rezidivieren oder die Verschlimmerung der Lähmungserscheinungen ging paralliel mit dem Aussetzen der Serumanwendung. Andererseits liegen Beobachtungen, wenn auch vereinzelt, vor (Crotin), wo nach einmaliger Injektion von nicht mehr als 2000 IE postdiphtherische Lähmungen prompt zurückgingen. Ehrhardt kann über die Anwendung größerer Serumdosen nur Günstiges berichten. Fälle maligner Di konnten allerdings auch mit den höchsten, in der Kieler Klinik zur Anwendung gekommenen Dosen (9000 IE) nicht gerettet werden. Die Resultate von Ehrhardt sind während ein- und derselben Epidemie unter Anwendung größerer Serumdosen im ganzen besser geworden. Er hält es auf Grund der theoretischen Vorstellung von der noch möglichen Neutralisierung schon an Körperzellen verankerten Toxine wohl für aussichtsvoll, durch frühzeitige Anwendung sehr großer Dosen die Mortalität auch in den schwersten Fällen noch herabzudrücken. Er weist auch darauf hin, daß im Ausland schon seit langer Zeit sehr hohe Dosen angewendet und ihre Erfolge gerühmt werden. Eckert weist auf die Beobachtungen der Heubner'schen Klinik hin, nach welchen es sich erwies, daß es durch eine Erhöhung der Dosen in Gemeinschaft mit einer zweckentsprechenden, d. h. zumeist intravenösen, zumindest aber intramuskulären Anwendung des Heilserums gelingt, selbst vorgeschrittene toxische Erscheinungen auch mit Erfolg zu bekämpfen. Er hat bei schweren toxischen Diphtherien 9000 IE gegeben, in besonders schweren Fällen diese Dosis zweimal am Tage. Blieben die Symptome dennoch schwer, dann Fortsetzung der hohen Dosen bis zum 6. Tage. Jochmann hat bei postdiphtherischen Lähmungen gute Resultate mit hohen Dosen erzielt. Schoene stellte experimentelle Untersuchungen über die Wirksamkeit großer Serumdosen bei der Di-Vergiftung an. Indem er die Ergebnisse seiner Versuche auf den Menschen überträgt, kommt er zum Schluß, daß bei einem Kinde von 25 kg in einem mäßig schweren Fall bei schneller intravenöser Injektion weniger

als 5000 IE ausreichen. Dagegen müßte er in einem späteren, allerdings sehr kurz dauernden Zeitabschnitt nur noch die 10—20fache Dosis wirksam sein. In der Hamburger Di-Station wurden nach Reiche und Leede in allen Altersklassen durchschnittlich 2—3000 IE verabreicht, bei den schweren Fällen doppelt so viel wie bei den leichteren.

Im allgemeinen war die Tendenz, große Dosen zu verabreichen, vorherrschend. Culkin gibt bei ausgesprochener Rachendiphtherie wenigstens 10 000, bei Naso-Pharyngealdiphtherie 15 000 und bei Erkrankung des Larynx 20 000 Einheiten. In Fällen mit Lungenkomplikationen wurden sogar noch größere Dosen gegeben. Mondolfo schließt sich den Vorschlägen namentlich englischer Autoren an, welche zu hohen Serumgaben raten. Auch die Amerikaner wenden hohe Dosen an. So empfiehlt Greene mindestens 5—10 000 AE, in schweren Fällen oder solchen, die nicht frühzeitig zur Behandlung kommen, gleich 25—50 000 AE, die alle 6—8 Stunden während der ersten drei Tage wiederholt werden, selbst wenn 500 000 erfordert werden. Er hofft, durch große Dosen auch Lähmungen zu verhüten. Reiche berichtet neuerlich über den Wert der Seruminjektionen bei Schwerinfizierten. Dieser war umso ausgesprochener, je frühzeitiger das Serum zur Anwendung kam und je größer die Antitoxinmengen waren, Ganghofer injiziert in schweren Fällen 9—12 000 IE, wobei er den Standpunkt vertritt, daß die Furcht vor Schädigung durch Anaphylaxie zur Unterlassung der Serumbehandlung nicht berechtigt. Im Uebrigen wurden die Mitteilungen über anaphylaktische Erscheinungen häufiger (Hallé und Bloch, Szontagh, Kuno, Joseph, u. a.).

Eine experimentelle Begründung der Dosierung des Di-Serums beim Menschen versucht Schoene zu bringen. Die intrakutan wirksame Dosis von Di-Toxin ist beim Meerschweinchen, bei Hunden und Katzen die gleiche. Die minimal-tötliche Dosis beträgt bei diesen Tieren das 150—200fache der intrakutanen auf 100 g Körpergewicht berechnet. Bei Ratten und Mäusen ist eine Hautreaktion mit Di-Toxin nicht hervorzurufen. Weniger gleichmäßig ist die Hautempfindlichkeit der Kaninchen. Menschen zeigen hauptsächlich nach dem Lebensalter größere Unterschiede in der Hautempfindlichkeit. Bei Kindern und jüngeren Menschen ist sie etwa 10mal so gering wie bei den untersuchten empfindlichen Tierarten; bei älteren Menschen ist sie noch geringer. Wenn man die Relation der Haut- und Allgemeinempfindlichkeit der untersuchten Tiere

auch auf den Menschen übertragen will, so kann man ohne weiteress die minimaltötliche Dosis berechnen. Aus der zur Neutralisation der einfachen tötlichen Dosis nötigen Menge Serum zu berechnen. Aus der Beobachtung, daß die einfache tötliche Dosis D-Toxin, die in mehreren Portionen innerhalb einer längeren Zeit, z. B. 2 Tage, Meerschweinchen eingespritzt wird, im Vergleich zur einmaligen Einspritzung derselben Dosis den Tod der Tiere eher beschleunigt als ihn hinausschiebt, ist der Schluß zu ziehen, daß bei den rein toxischen Di-Erkrankungen des Menschen, die nach 4—6 Tagen den Tod zur Folge haben, eben auch nur die minimaltötliche Dosis zur Resorption gelangt ist.

Ansonsten hat sich die Meinung über die Notwendigkeit der rechtzeitigen Anwendung hoher Dosen im Bewußtsein der Aerzte bereits verankert. Seidel wendet je nach dem Tage der Erkrankung und der Schwere der Erscheinungen 4000—8000 IE an. Knöspel verabfolgt intramuskuläre Injektionen, aber auch hier größere Dosen: 1500—4500 AE und mehr. Sehr instruktiv ist der Bericht Henningsons aus dem Krankenhaus für epidemische Krankheiten in Gotenburg. Der Bericht umfaßt einen größeren Zeitraum, innerhalb dessen mit den Dosen immer höher gegangen wurde: 1909: 3500, — 1910: 4500, — 1911: 7000, — 1912: 10.000 und 1913: 15.000 IE. Henningsson kommt zum Schluß, daß die großen Dosen die Mortalität erheblich herabgesetzt haben. In schweren Fällen befürwortet er kombinierte Behandlung mit intramuskulärer Injektion.

Schick, Kassowitz und BuSacchi berichten über Versuche, die bezwecken, die optimale Serumdosis durch den Heilversuch am Menschen festzustellen. In bestimmten Zeitabständen wurden intrakutan minimale Toxinmengen injiziert, was eine Reaktion von bestimmter Art hervorruft. Sodann wurde die Wirkung der Seruminjektion auf die Art dieser Reaktion überprüft. Für die Praxis ergab sich, daß die Injektion möglichst früh erfolgen soll, da die rückwirkende Heilkraft des Serums auf früher injizierte Toxinmengen gering ist. Für alle leichten und mittelschweren Fälle genügen 100 IE pro kg. Bei lebensbedrohlicher Erkrankung sind 500 IE pro kg einzuspritzen. Wiederholte Injektionen sind überflüssig. Berg empfiehlt gleichzeitige intravenöse und intramuskuläre Injektionen großer Antotixonmengen (3000—10.000 IE).

Was die Behandlung postdiphtherischer Lähmungen anbelangt, so besteht nach Kleinschmidt kein Zusammenhang zwischen Antotoxingehalt des Blutserums und Di-Lähmung. Diese kann ausheilen trotz vollständigen Fehlens von Antitoxin, sie kann ausheilen, ohne daß das im Blutserum nachweisbare Antitoxin eine Verminderung erfährt. Sie kann entstehen, resp. sich weiter verbreiten, ja zum Tode führen trotz Vorhandenseins von Antitoxin. Die Behandlung lebensbedrohlicher Lähmung mit größten Serumdosen ist durch diesen Befund nicht zu stützen und wird ebensowenig durch das Tierexperiment gerechtfertigt. Die Erfahrungen der Klinik sind nach Kleinschmidt widersprechend. Fest steht dagegen die Möglichkeit, der postdiphtherischen Lähmung vorzubeugen durch energische Serumbehandlung der akuten Diphtherie. Je geringer die Heilserumdosis bei schwerer Diphtherie, umso häufiger Lähmung und umso eher tötliche Lähmung.

Im Jahre 1917 erschien eine klinische Studie Kleinschmidts, die zu wichtigen Ergebnissen von theoretischem und praktischen Interesse geführt hat. Als wichtigstes Resultat ist die Kenntnis zu betrachten, daß die Heilwirkung des Di-Serums einzig und allein auf seinem Gehalt an spezifischem Antitoxin beruht. Der Beweis hierfür wird geliefert einerseits durch die Beobachtung, daß nach französischem Muster hergestelltes Di-Serum mit angeblich bakteriziden Einflüssen sich als nicht wirksamer erweist als gewöhnliches deutsches Heilserum von gleichem Antitoxingehalt, andererseits durch Erfahrungen mit dem von Ruppen dargestelltem Serum antidiphth. depuratum. Dieses nach der Art seiner Darstellung reinste antitoxische Eiweiß, das bisher klinisch zur Anwendung gekommen ist, zeigte nämlich so günstige Resultate in der Diphtheriebehandlung auch schwerer Fälle, wie sie das gebräuchliche Di-Serum mit derselben Anzahl von Antitoxineinheiten nur je hervorzubringen imstande ist.

Es sei an dieser Stelle hervorgehoben, daß der Antitoxingehalt des im Institut pasteur dargestellten französischen Serums nach Roux geringer ist als der des deutschen Serums. In 1 ccm des französischen Präparates sind nur 200—250 Antitoxineinheiten enthalten, während das deutsche Serum 400, 500 und auch mehr Antitoxineinheiten in 1 ccm enthält. In Deutschland wird nur der antitoxische Wert des Serums bestimmt, während in Frankreich neben der Antitoxinbestimmung, die eben-

falls nach der Ehrlichschen Methode erfolgt, der antibakterielle Titer des Serums im Schutzversuch gegen virulente Di-Kultur ermittelt wird. Das sogenannte Di-Serum des Institut Pasteur ist kein eigentliches Blutserum, sondern ein Zitronensäure-Plasma. Dieses Plasma wird ohne jeden konservierenden Zusatz abgegeben, während das deutsche Di-Serum 0,5 Pct Phenol und wechselnde Mengen (2—4 pCt) Glycerin enthält. Französisches Serum bezw. Plasma wird nur in einer Stärke, nämlich als 211 bezw. 250faches Serum und stets in einer Füllung, nämlich zu 2000 bezw. 2500 AE, also zu 10 ccm abgegeben. Deutsches Serum dagegen wird in der Stärke von 400-, 500-, 750- und 1000fachem Serum geliefert und zwar in nicht weniger als 25 verschiedenen Abfüllungen von $^1/_2$—18 ccm. Von diesen Unterschieden erscheint bei weitem der wesentlichste in der antibakteriellen Quote zu liegen, die dem französischen Serum zukommen soll.

Wenn man die von französischen Autoren gewöhnlich angewendeten Serummengen in die Zahl nach IE umrechnet, nach welcher bei uns die Dosierung geschieht, so ergeben sich sehr beträchtliche Werte. Hutinels Höchstdosis beträgt 8000, Marfans 10.000 und Combys 20.000 IE. Vom Serum antidiphthericum depuratum Ruppel, das kein Blutserum mehr im eigentlichen Sinn des Wortes, sondern das auf elektroosmotischem Wege aus dem Serum gewonnene rein antitoxische Eiweiß, aufgelöst in Karbol-Kochsalzlösung ist, wurden injiziert bei schweren Rachendiphterien 8000 IE, nur wenige Male wurden Dosen von 12—16.000 IE angewendet, bei mittelschweren Formen 4—8000 IE intramuskulär, schließlich bei leichteren Erkrankungen als geringste Heildosis 1500 IE, als höchste 6000 IE.

Delbrück rühmt die kombinierte Serumbehandlung, indem er die eine Hälfte der Dosis intravenös, die andere Hälfte intramuskulär verabfolgt. Bezüglich der Serummenge richtet er sich nach dem Alter der Patienten und der Schwere der Erkrankungen und zwar gibt er bei Kindern unter 5 Jahren bis zu 1000 IE, bei Kindern unter 10 Jahren bis zu 6000 IE, bei Patienten über 10 Jahren bis zu 8000 IE. Bei Fällen von septischer Diphtherie, in denen nach Delbrück intravenöse Injektion unbedingt indiziert ist, verabreicht er die höchsten Dosen von Immunitätseinheiten, die in manchen Fällen auch 8000 (Komb.) übersteigen. Bingel ist der Ansicht, daß große Dosen Serum bloß darum die wirk-

sameren seien, weil sie die große Menge Pferdeserum enthalten. Hierher gehört auch die Feststellung Kastenmeyers. 3 Meerschweinchen, die mit einer 100fach tödlichen Di-Giftmenge behandelt wurden, blieben nach der Einspritzung von antitoxinfreiem Pferdeserum am Leben. Am wichtigsten ist aber sein Befund, daß auch im normalen Pferdeserum Antitoxin vorhanden ist.

Hagedorn formuliert seine auf Grund reicher Erfahrung gewonnene Ansicht über die Dosierung dahin, daß sie allgemein mit einer gewissen Einschränkung zu schematisieren ist. Entscheidend muß der erste klinische Eindruck von der Dauer und dem Gefahrstadium der Erkrankung sein. Wohl allgemein sind ja nicht nur in Deutschland, das übrigens nicht an erster Stelle in hoher Dosierung steht, größere Dosierungen zunehmend gebräuchlich geworden. Hagedorn rät, im Beginn der Erkrankung mindestens, wenn möglich intravenös, sonst intramuskulär, 3—4000 IE bei Kindern zu geben und zwar stets nur hochwertiges Serum, da dies mit seiner geringen Flüssigkeitsmenge die Komplikationen der Serumkrankheiten vermindert; bei Erwachsenen wären 6—8000 IE zu injizieren. Bei verschleppten Fällen sollen die Anfangs- und Endziffern auf 4—10 000 hinaufgesetzt werden und nur intravenöse injiziert werden, sobald der Fieberabfall nicht schnell erfolgt, sollen in den nächsten Taegn wiederholend 3—8000 je nach Alter gegeben werden, wobei zur Vermeidung der Anaphylaxie andere Sera wie Rinder- oder Hammelsera verwendet werden sollen. Die Wiederholungsdosen sollen nur intramuskulär gegeben werden, weil sie dann als Reservedepot im fortlaufenden Unterhalt dem Körper neue wirksame Antikörper zuführen. Ist schon vom Nasen-Rachenraum allgemeine Giftresorption eingetreten, so muß ein Mehrfaches der Dosis verwendet werden; in solchen verzweifelten Zustande kommen nur intravenöse bezw. Lumbalinjektionen in Betracht. Von den nächsten einmaligen Dosen von 25 -40.000 (Jochmann gab in zwei Tagen 36.000) sah Hagedorn keine bemerkenswert entscheidenden Heilresultate. Die schweren Di-Lähmungen, sofern sie überhaupt noch geheilt werden können, können es nur mit Aussicht auf Erfolg durch hohe Dosen hochwertigen Antitoxins, entsprechend der Tatsache, daß die klinisch schwersten Diphtherien auch die schwersten Lähmungen im Gefolge haben; also müssen die letz-

teren auch für die schwersten Di-Erkrankungen hoch dosiert behandelt werden: in den ersten Tagen täglich etwa 6—8000 intravenös mit wechselnder Serumart; daneben intramuskulär oder subkutan annähernd gleich hohe Dosen als Reservedepots. Im allgemeinen sprechen die besten Heilerfolge zugunsten der höheren Dosen.

Zusammenfassend berichtet über die Frage der Dosierung Fritz Mayer. Er weist darauf hin, daß die Dosen sich allmählich vergrößerten, bis auf Grund experimenteller Arbeiten und therapeutischer Versuche sich überall die Tendenz geltend macht, mit hohen Dosen zu behandeln. Englische und vor allem amerikanische Autoren haben bereits seit dem Jahre 1898 diese Methode mit bestem Erfolg versucht und gingen seitdem kaum unter 6—8000 AE herab. Handelt es sich um Fälle von rein lokaler Affektion oder um andere Lokalisationen ohne Vergiftungserscheinungen, so genügen nach Meyer 2500—3000 AE bei intramuskulärer Injektion. Bei Kranken mit starker lokaler Zerstörung und leichter Infektion beginnt man mit 5000 AE, die bei Fortschreiten des Prozesses am nächsten Tage zu wiederholen sind. Bei schwerer Intoxikation (Fortschritt des Prozesses auf den Larynx und die Trachea usw.) sollen täglich 10.000 AE venös einverleibt, bis zur Gesamtdosis von 30.000 AE. Auch dann können muskulär noch beliebige Mengen verabfolgt werden, nur ist es zweckmäßig, von weiteren venösen Injektionen zur Vermeidung von anaphylaktischen Erscheinungen Abstand zu nehmen.

Im Jahre 1920 nimmt Kraus die Frage, ob der antitoxische Wert des Di-Serums sich mit seinem Heilwert deckt, wieder auf. Diesbezüglich vertreten Kolle und Schloßberger den Standpunkt, daß die Heilkraft des Di-Serums dem Antitoxingehalt parallel geht.

Die Applikation hoher Dosen findet auch in Frankreich warme Fürsprecher (Weil-Hallé und Armand Delille). Die angewendeten Dosen betragen 8—12.000 IE in 40 ccm, die unter Umständen am 2.—3. Tage wiederholt werden. Bei schweren Fällen und Lähmungen werden mehrere 100 ccm Serum injiziert. Im allgemeinen wird gegeben: 250 IE pro kg Körpergewicht in leichten, 600 IE in schweren Fällen.

Wenn wir nun zu den Erscheinungen in der Literatur betreffend die Höhe der Dosis zurückkehren, so sei hier vor allem

der vergleichenden Untersuchungen von Sato über den Heilwert hochwertiger und niederwertiger Di-Heilsera gedacht. Wichtig ist seine Feststellung, daß nur der Antitoxingehalt, nicht die Serummenge entscheidend ist. Wichtig ist auch die Publikation Friedemanns. Er bespricht seine Erfahrungen an Pdem Di-Material des Virchow-Krankenhauses aus den Jahren 1915— 1922. Die großen Dosen betrugen in leichten Fällen 3—4000 IE, in mittelschweren 6—8000 IE, in schweren und Larynxkomplikationen 20.000 IE, wobei auf das Alter der Patienten keine Rücksicht genommen wurde. Bei den toxischen Fällen wurden ferner am 2. Tage nochmals 10.000 IE und an den folgenden Tagen 5—6000 IE nachinjiziert. In allen Fällen, bei denen Friedemann das spätere Auftreten von Lähmungen befürchtete, gab er überdies durch 3 Wochen noch täglich 1000 IE. Das Ergebnis dieser Behandlungsweise bezeichnet er als erstaunlich gut. Berghinz behandelt das Thema postdiphtherischer Lähmung und Serumbehandlung. Eine geringe Anfangsdosis erwies sich meist als ungenügend und hatte Lähmung zur Folge. Mit exorbitant hohen Dosen arbeitete Bie. Einem achtjährigen Knaben wurden auf einmal 100.000 IE gegeben. Höchste Einzeldosis war 190.000 IE und 250 ccm Die größte Totaldosis war 350.000 IE und 850 ccm Serum. Die Serumkrankheiten waren bei den großen Dosen nicht schlimmer als bei den geringen. Nach Ker genügen in leichten Fällen 4000 IE, wenn sie nur sofort ohne jeden Zeitverlust gegeben werden. Schwere Fälle benötigen in mehrfacher Dosis 20—50.000 IE. Es darf aber nicht übersehen werden, daß einzelne Autoren die großen Serumdosen ablehnen, so z. B. Wennerberg, der dieses auf Grund einer Verwertung von 19.773 Di-Fällen tut.

Es wurde bereits oben darauf hingewiesen, daß einzelne Forscher mit Normalserum den Organismus vor der Di-Intoxikation schützen wollten. Nach den Versuchen Glusmans ergab sich, daß Di-Toxin im Tierorganismus nur durch Antitoxin unschädlich gemacht werden kann. Im übrigen blieb man nach wie vor bei hohen Dosen. Allerdings fordern die häufig eintretenden Temperatursteigerungen und Kollapszustände nach großen Serumdosen besonders bei kleinen Kindern zur Vorsicht auf (Heckscher). Ziegler verabfolgte bei schweren Fällen von Di-Croups große Dosen und zwar gleichzeitig intravenös und Cintramuskulär. Mac Intyre verabfolgt von vornherein 5000

IE bei leichten, 15.000 bei mittelschweren, 32.000 IE bei schweren und 50—90.000 bei sehr schweren Fällen. Ueber anaphylaktische Erscheinungen bei 17.2% seines Materials berichtet Bienenstein. Seine Patienten erhielten 200—500 IE pro Kilo Körpergewicht. Larguia und Mario Justo del Carril wollen hinsichtlich diphtheritischer Lähmungen mit hohen Serumdosen sehr günstige Resultate erzielt haben. Es wurden täglich 5—10.000 IE injiziert, solange, bis die Erscheinungen zurückgetreten sind. Vom Ramon'schen Antitoxin werden für unsere Begriffe von Lesne und Marquézy erstaunlich hohe Dosen empfohlen, bei Säuglingen 4—8000 Einheiten täglich, bei älteren Kindern und Erwachsenen sogar 12—16.000 Einheiten täglich, 8 Tage lang bei mittelschwerer Di. Eine Ausnahmestellung nimmt Widowitz ein. Seine Mitteilung bezieht sich auf 1000 Fälle, die angewandte Dosis betrug 1000—2000 AE. Auffallend sind gegenüber den seit 1903 angegebenen hohen Dosen die mit diesen geringen Dosen erzielten guten Erfolge.

Finkelstein und Königsberger versuchten bei Di gravis Streptokokkenserum Höchst (Nach F. Meyer) in der Dosierung von 25—50 ccm und hatten guten Erfolg. Reye glaubt nicht an die absolute Ueberlegenheit hoher Serumdosen, er spritzt höchstens 12.000 IE intramuskulär ein. Uber den Wert der Serumtherapie bei Di-gravis spricht sich auch Schmidt aus. Auf Grund seiner Tierversuche empfiehlt er möglichst frühzeitig hohe Serumdosen (bis 100.000 IE), bei den schweren Fällen möglichst intramuskulär und intravenös zu verabfolgen. Solange der 0,5%ige Karbolzusatz nicht, wie bereits in Kopenhagen, durch 0,05%iges Chinosol ersetzt ist oder unschädliche Konservierungsmethoden und stärkere Konzentration des Serums möglich ist, müssen diese großen Dosen wegen der Gefahr der Karbolvergiftung in mehreren Teildosen über den ganzen Tag verteilt werden. Meyer, sowie neuerdings Finkelstein und Königsberger, berichten über ihre Erfahrungen hinsichtlich kombinierter Di- und Streptokokkenantitoxinbehandlung der toxischen Di. Es wurden 25—75 ccm des Höchster-Serums injiziert.

Wie bereits erwähnt, werden in einigen Kliniken selbst höhere Dosen empfohlen, als die vorstehend angegebenen, so zum Beispiel Bie in Blegdams Hospital in Kopenhagen. (Der Serumtherapie mit hohen Dosen steht der Gehalt der Sera an gif-

tigen Konservierungsmitteln hindernd im Wege. Da sich jedoch selbst bei hohen Dosen nie Phenol im Harn nachweisen ließ, so ist anzunehmen, daß das in den Kreislauf gelangende Phenol sehr schnell von der Leber entgiftet wird). Wie die Praxis zeigte, kann man bei großen Mengen karbolhaltigen Serums so verfahren, daß man in Intervallen von einigen Stunden jedesmal 25–40 ccm intravenös einspritzt, wenn man nicht das konzentrierte Serum gebrauchen will, das heute mit 2000 AE/ccm geliefert werden kann und das gestattet, die gleiche Antitoxinmenge mit sehr viel weniger Gesamteiweiß und Phenol einzuspritzen. Allerdings herrscht selbst unter den Aerzten, die hohe Dosen empfehlen, keine Einigkeit darüber, ob es besser ist, die Serummenge auf einmal zu geben, oder über einen größeren Zeitraum zu verteilen. Park hält die mehrmalige Verabreichung von Antitoxin in mehr oder weniger langen Zwischenzeiten für einen Kunstfehler: eine ungenügende erste Antitoxindosis kann nicht mehr völlig durch spätere Einspritzung kompensiert werden. Dieser Ansicht stehen die Ansichten anderer Kliniker gegenüber, die mit wiederholten Einspritzungen beste Erfolge erzielt haben. Fiedemann ist durchaus für erstmalige große Dosen und nicht für Fraktionierung der Serummenge. Er hält nur zusätzlich zu den großen Dosen eine fortlaufende Behandlung für nützlich. Im allgemeinen kann gesagt werden, daß fast auf der ganzen Linie hohe Serumdosen verabfolgt werden, wobei nicht verschwiegen werden soll, daß Schick im Pfaundler-Schloßmannschen Handbuche (zit. nach Bokay) das maßlose Hinauftreiben der Serumdosis eine Gefühlsdosierung nennt und experimentell und man kann auch sagen klinisch nicht zu beweisen ist. In ähnlichem Sinne äußert sich Kleinschmidt (zit. nach Bokay), der Einzeldosen über 10.000 IE als Luxusangebot bezeichnet.

Schließlich verweisen wir noch auf die Publikation von Waldemar Bie. Er benützt das vom staatl. dänischen Seruminstitut hergestellte Serum. Das Serum für intramuskulären Gebrauch enthält 700 AE pro ccm, das Serum für den i. v. Gebrauch enthält 800–1600 Einheiten. Für die Behandlung schwerer Fälle zieht Bie ein Serum mit großer Reaktionsgeschwindigkeit vor, welches 9% Eiweiß, und 14–1600 AE pro ccm enthält. Aus Furcht vor Protëinschock nimmt Bie bei intravenösen Seruminjektionen eine Maximaldosis von 1 ccm

pro kg. Körpergewicht für Kinder. Sofern dieses Quantum nicht die nötigen AE enthält, injiziert er das übrige intramuskulär. Er wendet folgende Dosen an: a) leichte Fälle: gewöhnlich bis höchstens 16.000 E, bei Periadenitis, starkem Foetor: 60.000 E, b) mittelschwere Fälle 32—48.000 E, bei Periadenitis und toxischem Ausschen doppelte Dosis, ev. wird sie am nächsten Tag wiederholt, c) schwere Fälle: bei Aufnahme 80—100.000 IE, bei Komplikationen wird die Dosis um 50—100 % vermehrt. Wenn Patient am nächsten Morgen noch den Eindruck der Intoxikation macht, wird die Injektion von etwa 100.000 Einheiten wiederholt.

In den allerletzten Tagen wurde in der Medizinischen Welt 129, Jg. 3. S. 336 die Beantwortung einer Randfrage über das Di-Problem gebracht. Otto betrachtet im allgemeinen die gegenständliche Frage in dem Sinne gelöst, daß die Heilerfolge mit stark erhöhten Serumdosen besser werden. Er hält aber den Zeitpunkt der Eeileitung der Serotherapie und die Applikationsweise für viel wichtiger als die Frage der Dosierung. Fischl, Vogt, Mettenhein, Pirquet, Degkwitz und Opitz schließen sich im großen und ganzen der Ansicht Ottos an. —

Nach den Mitteilungen, die bisher gemacht worden sind, möchte ich jetzt über die Erfahrungen berichten, die im Krankenhaus Spandau gemacht worden sind. Ganz grob sei jetzt hier erst zahlenmäßig folgendes erwähnt:

1927		*1928*	
aufgenommen:		aufgenommen:	
Erwachsene:	20	Erwachsene:	43
Kinder:	77	Kinder:	71
entlassen:		entlassen:	
Erwachsene:	18	Erwachsene:	42
Kinder:	61	Kinder:	67
gestorben:		gestorben:	
Erwachsene:	2	Erwachsene:	1
Kinder:	16	Kinder:	4

Schon aus diesen Zahlen geht die beträchtlich höhere Mortalität im Jahre 1927 hervor. Man könnte ja annehmen, daß die Krankheitsintensität im Jahre 1927 größer war, als 1928, aber dieses allein wäre noch nicht für die hohe Sterblichkeit

beweisend. Im Jahre 1927 wurde im Krankenhaus Spandau ausschließlich mit dem 40fachen Di-Serum gearbeitet und die Dosierung nach dem Alter der Patienten berücksichtigt. Bei Patienten im Alter von 0—6 Jahren wurde mit 1000 Einheiten, manchmal sogar mit 500 Einheiten begonnen und, trat keine Besserung ein, am zweiten Tage höchstens noch einmal 500—1000 Einheiten gegeben, so daß sich eine Maximalgabe von 2000 Einheiten ergab. Bei Patienten von 6 Jahren an wurde meist mit 2000 Einheiten begonnen und je nach der Intensität der Erkrankung bis zu 10.000 Einheiten fortgesetzt. Ueber 10.000 Einheiten wurden niemals gegeben. Auch wurde niemals ein Zusatz von Streptokokkenserum hinzugefügt. Wichtig ist noch die Erwähnung, daß im Jahre 1927 in 12 Fällen Tracheotomien notwendig wurden. Die Fälle waren zum Teil bei der Aufnahme schon desolat, 5 der tracheotomierten Kinder starben sehr bald nach der Operation. Bei den übrigen Todesfällen handelte es sich zum Teil um schwere septische Formen, zum Teil trat der Tod infolge akuter toxischer Herzschwäche ein.

Bei der Dosierung mit dem vierhundertfachen Serum wurde nur ganz vereinzelt Serumexanthem beobachtet, zweimal bei Dosierung von 5000 Einheiten, bei Kindern von 10 und 12 Jahren Gaumensegellähmung.

Erschreckt durch die Mißerfolge, entschlossen wir uns, zu hohen Dosen zu greifen und zwar benutzten wir nun ausschließlich noch das 1000fache Serum. Ohne Rücksicht auf das Alter der Patienten begann man mit 20.000 Einheiten und setzte, wenn kein Erfolg zu verzeichnen war, täglich mit Gaben von 40.000 Einheiten fort bis zu einer Höhe von 160.000 Einheiten. Bei den 114 Fällen, die 1928 zur Aufnahme kamen, handelte es sich in 50 Fällen, und das ist fast die Hälfte, um gleich schwere Fälle wie im Jahre 1927, die damals, ohne von den niedrigen Dosen irgendwie beeinfluß zu werden, ad exitum kamen. Im Jahre 1928 behandelten wir diese Fälle alle mit 100—160.000 Einheiten und einem Streptokokken-Serumzusatz von 25 -50 ccm. Der Erfolg war eklatant. Nach den oben genannten Zahlen stand der Mortalität von 18,5% im Vorjahre eine Mortalität von 5,2% im Jahre 1928 gegenüber. Im klinischen Verlauf der Fälle des Jahres 1928 ist bemerkenswert, daß in der Nachbehandlung langdauernde Myocarditiden auftraten, deren Aetiologie nicht sicher ist, insofern als man nicht

mit Sicherheit sagen kann, ob sie infolge der Schwere der Krankheit oder infolge der das Herz angreifenden hohen Serummengen auftraten.

Es soll noch einmal hervorgehoben werden, daß es sich im letzten Jahre um ebenso schwere Fälle gehandelt hat wie im Jahre 1927. Erwähnenswert ist noch, daß gegenüber 12 Tracheotomien bei fast gleicher Aufnahmezahl im Jahre 1928 nur ein Kind tracheotomiert werden mußte. Von den vier Kindern, die 1928 starben, handelte es sich um ausgesprochen septische Fälle mit einwandfreiem Streptokokkenbefund.

Zur Uebersicht des klinischen Verlaufs von Fällen im Jahre 1928 seien nachfolgende drei Krankheitsbilder ausführlich beschrieben.

1. Fall:

Kind Anna L., 7 Jahre alt, (5688), wird sofort nach Erkrankung eingeliefert, auf beiden Tonsillen dicke, weißliche, sammetartige Beläge, starker Foetor ex ore, Temperatur 39, Puls 120.

Am 17. 1. 29. 40.000 IE. und 10 ccm Streptokokken-Serum, am 18. 1. 29. nochmalige Gabe von 20.000 IE.

Schwinden von $^2/_3$ der Beläge, Temperaturabfall auf 37,5.

Am 19. 1. 29. nach weiteren 60.000 IE. Schwinden der Beläge bis einige Stellen fast vollkommen, Temperatur 37,2.

Am 20. 1. noch einmalige Gabe von 10.000 IE., Beläge völlig geschwunden, keim Serumexanthem, Gaumensegellähmung und Strabismus convergens des rechten Auges, Akkomodationsstörungen.

Am 17. 2. Herzschwäche, Pulsus irregularis frequens, systolisches Geräusch an der Spitze.

Nach mehrwöchiger Bettruhe Lähmungserscheinungen geschwunden. Herzbefund normal, Kind geheilt entlassen.

2. Fall:

Kind Hertha S., (6432), 13 Jahre alt, wird gleich nach der Erkrankung eingelieefrt.

19. 1. 29. starke, grauweiße Beläge beider Tonsillen, erhebliche Schluck- und Atembeschwerden, Temperatur 40,2.

21. 1. 29. nach mehrmaligen Serumgaben, im ganzen 110.000 Einheiten, Schwinden fast sämtlicher Beläge, Temperatur 38,2.

25. 1. 29. Rachen gereinigt, Temperatur zur Norm gesunken, Allgemeinbefinden gut.

11. 2. 29. Serumexanthem, Temperatur 38,2.

Nach sechswöchentlicher Behandlung geheilt entlassen.

3. Fall:

Kind Egon W. (6620), 10 Jahre alt, wird, nachdem es zu Hause 5 Tage krank war, am 26. 1. 29. eingeliefert. Grauweiße Beläge, die

schon von der obersten Zahnreihe über Tonsillen, Gaumen und Rachen sich erstrecken, starker Foetor ex ore, Isthmus faucium verengt, große Atemnot, Einziehungen, Nasenbelag, Temperatur 38.

28. 1. täglich 40.000 Einheiten, im ganzen 40 ccm Streptokokkenserum, die Beläge schwinden, Temperatur 37,5, Abstrich: Di-Bazillen, hämolytische Streptokokken.

29. 1. akute Herzschwäche, nochmals 40.000 Einheiten mit 20 ccm 9Streptokokkenserum, Herzmittel.

Nierenbefund: Erythrozyten, Leukozyten, feingranülierte Zylinder.

1. 2. Gaumen, Rachen, Tonsillen gänzlich von Belägen befreit, Atmung gut, Puls unregelmäßig.

Nach plötzlichem starkem Erbrechen Exitus.

Es handelte sich hier um eine einwandfreie septische Diphtherapie, die mit der oben genannten Therapie derartig beeinflußt wurde, daß die Beläge sowie die Einziehungen schwanden. Da das Kind, wie angegeben wurde, erst am 6. Tage der Erkrankung eingeliefert wurde und die Antitoxin-Behandlung erst an diesem Tage begann, konnte die toxische Schädigung von Herz und Nieren nicht mehr beeinflußt werden.

Ueberblickt man nun die Therapie der Diphtherie vom Jahre 1890 bis 1928, so kommt man zu dem Schluß, daß die Erfolge mit hohen Dosen die ausschlaggebenden waren und sich allgemein die hohe Dosierung einbürgern wird, doch wird diese Art von Behandlung sich nur in klinischem Betrieb einrichten lassen, denn in der Praxis wird man auf Schwierigkeiten stoßen, erstens wegen der Mengen der einzuspritzenden Sera, zweitens wegen der hohen Kosten, denn 20 ccm — 20.000 Einheiten — 43.— Mark.

Literatur.

Adams: Zit. Ztbl .f. inn. Med. 1896. Jg. 17, S. 1289.
Adolf: D. med. Wochenschr. 1896. Jg. 22. S. 41.
Baginsky: Die Serotherapie d. Diphtherie. Berlin 1895. Verlag Hirschwald.
— Die dtsche Klinik, 1903, Bd. 2. S. 29.
Behring: D. med. Woch. 1890, Nr. 49.
— Die Geschichte der Diphtherie, 1893, Leipzig, Georg Thieme.
— D. med. Wochenschr. 1913. Jg. 39. S. 873.
— Semaine méd. . 1913. Jg. 33. S. 217.
— Berl. klin. Wochenschr. 1914. Jg. 51. S. 917.
— Boer und Kossel: D. m. Wochenschr. 1893. Jg. 19. S. 389, 415, 543.
— und Ehrlich: D. med. Woch. 1894. Jg. 20. S. 865.
— und Wernicke: Ztschr. f. Hyg. 1892. Bd. 11. S. 10.
Belin: Münchn. med. Wochenschr. 1897. Jg. 44 S. 1158.
Berg: Med. Klinik 1916. Jg. 12. S. 309.
Berghinz: Rib. di clin. ped. 1922. Bd. 20. S. 227.
Berlin: Dtsche. med. Wochenschr. 1910. Jg. 36. S. 210.
Bie: Ugeskrift f. laeger, 1921, Jg. 83. S. 983.
— Acta med. scandin. 1922. Bd. 56. S. 537.
— Dtsche med. Wochenschr. 1929. Jg. 55. S. 563.
Bieber: Mediz. Klinik, 1924. Jg. 20. S. 51.
Bienenstein: Zeitschr. f. Kinderhlkde. 1925. Bd. 40. S. 175.
Bier: Dtsche. med. Wochenschr. 1922. Jg. 48. S. 112.
Bingel: Ueber die Behandlung der Diphtherie mit gewonnenem Pferdeserum. S. C. W. Vogel, Leipzig, 1919.
Blum: Amer .journ. of dis. of children, 1920. Bd. 20, S. 22.
Bluehdorn: Münchn. med. Wochenschr. 1912. Jg. 57. S. 1266.
Bokay: Dtsche. med. Wochenschr. 1928. Jg. 54. S. 1280.
Boetticher: Dtsche. med. Wochenschr. 1898. Jg. 24. S. 8.
Braun: Dtsche. med. Wochenschr. 1913, Jg. 39. S. 255.
Comby: Arch. d. med. des enf. 1909. Bd. 12. S. 641.
— Bull. et mém. de la soc. méd. des hop. de Paris 1925. Jg. 42. S. 670.
Crotin: Münchn. med. Wochenschr. 1912. Jg. 59. S. 84.
Cruveilhier: Annales de l'Institut Pasteur 1904, Jg. 18. S. 249.
Culkin: New York state journ. of med. 1913. Bd. 13. S. 394.
Degkwitz: Münchn. med. Wochenschr. 1924. Jg. 71. S. 705.
— Dtsche. med. Wochenschr. 1928 Jg. 54. S. 171.
Delbrueck: Münchn. med. Wochenschr. 1918. Jg. 65. S. 1208.
Delille-Armand: Bull. et mém. de la soc. méd. des hop. de Paris, 1920. Jg. 36. S. 380.
Dworetzky: Praktischesky wratsch, zit. Monatsschr. f. Kinderklkde, 1912. Bd. 11. S. 632.
Eckert: Dtsche. med. Wochenschr. 1912. Jg. 38. S. 2014.
— Zeitschr. f. Kinderhlkde. 1913. Bd. 4. (Ref.) S. 57.
Ehrhardt: Dissertation Kiel, 1912.

Ehrlich: Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrhten. 1894. Bd. 17. S. 487.
— Kossel und Wassermann: Dtsche. med. Woch. 1894. Jg. 20. S. 353.
Escherich: Diphtherie, Croup, Serumtherapie, Verlag Prochaska, Wien-Leipzig, 1895.
Feilinsky: Jahrb. f. Kinderhlkde. 1911. Bd. 74. S. 274.
Finkelstein und Koenigsberger: Dtsche. med. Wochenschr. 1927. Jg. 53. S. 1227.
— Dtsche. med. Wochenschr. 1928. Jg. 54. S. 218.
Friedmann: Medizin. Klinik, 1922. Jg. 18. S. 588.
— Klin. Wochenschr. 1922, Jg. 1. S. 1056.
— Klin. Wochenschr. 1928. Jg. 7. S. 33.
Friedberger: Naturforscherversammlg. Königsberg, 22. X. 1910. Ref. Ther. d. Gegenwart, 1911. Jg. 52. S. 83.
Fuerth: Münchn. med. Wochenschr. 1895. Jg. 42. S. 689.
Ganghofer: Prager medizn. Wochenschr. 1913. Jg. 38. S. 565.
Geißler: Dtsche. med. Wochenschr. 1903. Jg. 29. S. 303.
Germoink: Wien. klin. Wochenschr. 1895. Jg. 8. S. 380., 402.
Gindes: Jahrb. f. Kinderhlkde. 1906 Bd. 64. S. 69.
Gleuny: Brit. journ. of experim. pathol. 1923. Bd. 4. S. 283.
Glusmann: Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrhten. 1924. Bd. 103. S. 526.
Green: Boston med. surg. journ. 1913. Bd. 168. S. 911.
Hagedorn: Sammlung klin. Vortr. Volkmanns, 1919. Ambrosius Barth.
Hahn und Sommer: Dtsche. med. Wochenschr. 1914. Jg. 40. S. 13.
Halle und Bloch: Bull. d. la soc. de péd. de Paris, 1913. Jg. 15. S. 76.
Heckscher: Ugeskrift f. laeger, 1926. Jg. 88. S. 149, 187.
Heim: Wien. med. Wochenschr. 1895. Jg. 45. S. 147.
Henningsson: Allm. svenska läkar, 1914. zit. Monatsschr. f. Kinderhlkde. 1916. Bd. 14. S. 21.
Heubner: Ztbl. f. inn. Med. 1894. Jg. 15. S. 1149.
— Dtsche. med. Wochenschr. 1894. Jg. 20. S. 701.
Holt: Sammelber. amerik. päd. Ges. zit. Ztbl. f. inn. Med. 1896. Jg. 17. S. 1289.
Hutinel: Les maladies des enf. 1909. zit. nach Kleinschmidt.
Ibrahim: Dtsche. med. Wochenschr. 1905. Jg. 31. S. 412.
Jochmann: Zeitschr. f. Kinderhlkde. 1913. Bd. 4. S. 57. (Ref.)
Joseph: Dtsche med. Wochenschr. 1914. Jg. 40. S. 545.
Kassowitz: Münchn. med. Wochenschr. 1914. Jg. 61. S. 1935.
— Klin. Wochenschr. 1922. Jg. 1. S. 225.
KastenMeyer: Arch. f. Kinderhlkde. 1919. Bd. 67. S. 365.
Ker: Lancet, 1923. Bd. 204. S. 642.
Kießling: Dtsche. med. Wochenschr. 1913. Jg. 55. S. 2500.
Kleinschmidt: Jahrb. f. Kinderhlkde. 1917. Bd. 85. S. S. 261.
— Jahrb. f. Kinderhlkde. 1917. Bd. 86. S. 263.
Knaut: Müchn. med. Wochenschr. 1910. Jg. 57. S. 1230.
Knoepfelmacher: Wien. klin. Wochenschr. 1895. Jg. 8. S. 878.
Knoespel: Jahrb. f. Kinderhlkde. 1915. Bd. 81. S. 210.

Kobler: Wien. klin. Wochenschr. 1895. Jg. 9. S. 76.
Kolle und Schloßberger: Dtsche med. Wochenschr. 1920. Jg. 46. S. 688.
Kossel: Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrhtcn. 1894. Bd. 17. S. 489.
Kraus und Schwoner: Ztbl. f. Bakteriol. 1908. Bd. 47. S. 124.
— Dtsche med. Wochenschr. 1920. Jg. 46. S. 687.
Krumbein und Tonarkin: Korrespondenzbl. f. schweiz. Aerzte, 1911. Jg. 41. S. 289.
Kuno: Dtsche. med. Wochenschr. 1896. Jg. 22. S. 831.
— 21. Versammlg. d. Vereinigg. südwestd. Kinderärzte, Frankfurt a. M. 14. XII. 1913.
— Dtsche. med. Wochenschr. 1914. Jg. 40. S. 1017.
Lafforgue: Bull. et mém. de la soc. des hop. de Paris 1911. Jg. 28. S. 382.
Larguia Y Mario Justo del Carril: Rev. de las soc. argentin. de nipiol. y ped. 1925. Jg. 1. S .250.
Laschenko: Russi Wratsch, 1907. Nr. 46. zit. Wien. med. Wochenschr. 1908. Jg. 58. S. 2492.
Lesne et Marquezy: Journ. méd. franc. 1926. Bd. 15. S. 390.
Marfan: Lecons clin. sur la diphtérie, Paris, 1905. zit. nach Kleinschmidt.
Martin: Lancet, 1896. Jg. 74. S. 1059.
Mac Intyre: Lancet, 1926. Bd. 210. S. 855.
Meyer: Dtsche med. Wochenschr. 1928. Jg. 54. S. 215.
Meyer, Frritz: Sitzg. Berl. med. Ges. 9. VI. 1909. Ref. Münchn. med. Wochenschr. 1909. Jg. 56. S. 1260.
— Spezielle Ther. u. Pathol. inn. Krankhten. hg. v. Kraus und Brugsch, 1919. Bd. II. 1. Teil, S. 378.
Mondolfe: Morgagni, 1913, Jg. 55. S. 276.
Monti: Wien. med. Wochenschr. 1895. Jg. 45. S. 136.
Morgenroth: Therapeut. Monatshefte, 1909. Jg. 23. S. 6.
— Münchn. med. Wochenschr. 1898. Jg. 45. S. 672.
Muir: Brit. med. journ. 1904. XII. 10. Ref. Münchn. med. Wochenschr.
Nes, van: Dtsche. med. Wochenschr. 1895. Jg. 21. S. 373.
Northrup: Sammelber. amer. päd. Ges. zit. Ztbl. f. inn. Med. 1896. Jg. 17. S. 1289.
Nash: Practitioner, 1905. April.
O'Dwyer: Sammelber. amer. päd. Ges. zit. Ztbl. f. inn. Med. 1896. Jg. 17. S. 1289.
Opitz: Dtsche. med. Wochenschr. 1922. Jg. 48. S. 87.
— Jahrb. f. Kinderhlkde. 1922. Bd. 92. S. 123.
Otto: Medizin. Welt, 1929. Jg. 3. S. 336.
Park. Journ. of the amer. med. assoc. 1922. Bd. 79. S. 1584.
— und Zingher: Amer. journ. of dis. of children, 1924. Bd. 28. S. 464.
Reiche: Mitteilungen aus der Hamburger Staatskrankenanstalt, 1913. Bd. 13. S. 163.
Reye: Dtsche. med. Wochenschr. 1927. Jg. 53. S. 1554.
Sato: Zeitschr. f. Immunitätsforschg. 1922. Bd. 35. S. 214.

Schick, Kasowitz und Busacchi: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1916. Bd. 4. S. 83.
Schmidt: Zeitschr. f. Kinderhlkde. 1925. Bd. 39. S. 214.
— Dtsche. med. Wochenschr. 1927. Jg. 53. S. 1810.
Schoene: Dtsches. Arch. f. klin. Med. 1913. Bd. 110. S. 305.
— Zeitschr. f. Immunitätsforschg. 1914. Bd. 22. S. 156.
Schreiber: Münchener med. Wochenschr. 1909. Jg. 56. S. 1597.
— Dtsche. med. Wochenschr. 1913. Jg. 39. S. 928.
— Therapie d. Gegenwart, 1914. Jg. 55. S. 97.
Schröder: München. med. Wochenschr. 1895. Jg. 42. S. 327.
Seidel: Münchn. med. Wochenschr. 1915. Jg. 62. S. 1209.
Sevestre: Rev. mens. des maladies de l'enfance, 1902. zit. Monatsschr. f. Kinderhlkde. 1903. Bd. 1. S. 387.
Shakleton: Lancet, 1906. 15. X.
Siegert: Jahrb. f. Kinderhlkde. 1900. Bd. 56. S. 56.
Soltmann: Münchn. med. Wochenschr. 1899. Jg. 46. S. 847.
Steinhardt und Banzlaf: Journ. of. inf. diseases. 1908. Bd. 5. S. 203.
Strohe: Münchn. med. Wochenschr. 1898. Jg. 45. S. 1298.
Szontagh: Medizin. Klinik, 1913, Jg. 9. S. S. 1635.
Tachau: Ther. d. Gegenwart, 1910. Jg. 51. S. 346.
Uffenheimer: Münchn. med. Wochenschr. 1909. Jg. 56. S. 598.
Vila-Ortitz: Arch. lat. american. de ped. 1911. Jg. 5. S. 227.
Weil-Halle: Bull. et mém. de la soc. méd. des hop. de Paris 1920, Jg. 36. S. 83.
Wennerberg: Acta med. scandin. 1923. Bd. 59. S. 467.
Wernicke: Verhandlungen d. physiol. Ges. Berlin, 1893. Nr. 6/7. S. 5.
Wickmann: Monatsschr. f. Kinderhlkde. 1910. Bd. 9. S. 421.
Widowitz: Arch. f. Kinderhlkde. 1926. Bd. 79. S. 101.
Zangemeister: Dtsche. med. Wochenschr. 1913. Jg. 39. S. 977.
Ziegler: Pedjatrja polska, 1926. Bd. 6. S. 72.
Zoelch: Zeitschr. f. ärztl. Fortbildg. 1, 25. Jg. 22. S. 173.

Lebenslauf.

Ich, Ilse Kassel, bin am 9. Juni 1902 als Tochter des prakt. Arztes Dr. Woldemar Kassel in Wittenau bei Berlin geboren.

Zuerst besuchte ich die Mädchenschule in Hermsdorf und Pankow, dann absolvierte ich die I. Städt. Studienanstalt der Stadt Berlin bis zur Untersekunda, machte im Jahre 1921 als Extranerin mein Abiturium an der Humboldt-Oberrealschule zu Berlin-Tegel, studierte in Berlin — im Sommersemester 1922 und 24 in Freiburg, machte Sommer 23 mein Physikum und Sommer 26 mein Staatsexamen in Berlin und wurde am 10. September 27 approbiert. Mein praktisches Jahr verbrachte ich im Virchow-Krankenhaus auf der Abteilung des HerrnProf. Kuttner und im Städt. Krankenhaus Spandau. Dort blieb ich noch bis zum Juli 1929 als etatsmäßige Hilfsärztin.

Seit dem 15. X. 29 bin ich als prakt. Aerztin in Hermsdorf-Berlin niedergelassen.